

Seamless capsule and method for manufacturing the same

(16)

Patent Number: EP 778083, B1
 Publication date: 1997-06-11
 Inventor(s): IKEDA MASAYUKI FREUND (JP); SUGIYAMA MAMORU (JP); SUZUKI TOSHIYUKI (JP)
 Applicant(s): FREUNT IND CO LTD (JP)
 Requested Patent: JP9155183
 Application Number: EP19960308793 19961204
 Priority Number (s): JP19950319313 19951207
 IPC Classification: B01J13/04
 EC Classification: B01J13/04; A61K9/50P
 Equivalents: DE69628394D, US5882680
 Cited patent(s): EP 778083

Abstract

There are provided a seamless capsule containing therein a large quantity of an active ingredient which is difficultly soluble in water and oil and a method of manufacturing the seamless capsule. Encapsulating liquid 1, in which the active ingredient which is difficultly soluble in water and oil is suspended in oil as particles each having the mean particle diameter of less than 20 μ m, is enclosed in hydrophilic outer shells. This seamless capsule SC is manufactured in such a manner that from a multiple nozzle 7, suspension, in which the active ingredient which is difficultly soluble in water and oil is dispersed in oil and the active ingredient in thus obtained dispersion is pulverized to obtain particles each having the mean particle diameter of less than 20 μ m, as encapsulating liquid 1, and aqueous liquid of a shell forming substance, as outer shell forming liquid 3, are dropped into hardening liquid 10.

Data supplied from the esp@cenet database - 12

①

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-155183

(43) 公開日 平成9年(1997)6月17日

(51) Int.Cl.⁶

B 0 1 J 13/14

識別記号

庁内整理番号

F I

B 0 1 J 13/02

技術表示箇所

H

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平7-319313

(22) 出願日 平成7年(1995)12月7日

(71) 出願人 000112912

フロイント産業株式会社

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号

(72) 発明者 鈴木 敏行

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ
ロイント産業株式会社内

(72) 発明者 池田 雅行

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ
ロイント産業株式会社内

(72) 発明者 杉山 守

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ
ロイント産業株式会社内

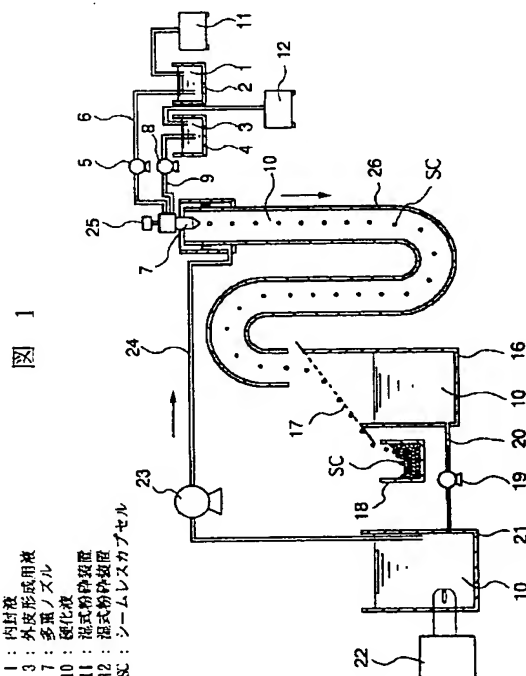
(74) 代理人 弁理士 筒井 大和 (外2名)

(54) 【発明の名称】 シームレスカプセルおよびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 水および油の何れにも難溶の有効成分を大量に含有するシームレスカプセルおよびその製造方法を提供する。

【解決手段】 水および油に難溶な有効成分を平均粒子径 $20\mu\text{m}$ 以下の粒子として油中に懸濁させた内封液 1 を親水性外皮により内封した このシームレスカプセル SC は、多重ノズル 7 から、内封液 1 として、水および油に難溶な有効成分を油中に分散し、該分散液中の有効成分を湿式粉碎装置 11 により平均粒子径 $20\mu\text{m}$ 以下に粉碎した懸濁液を、また、外皮形成用液 3 として、皮膜形成物質の水溶液を硬化液 10 中に滴下することにより製造される。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 水および油に難溶な有効成分を平均粒子径 $20\mu\text{m}$ 以下の粒子として油中に懸濁させた液を親水性の外皮により内封したことを特徴とするシームレスカプセル。

【請求項2】 請求項1記載のシームレスカプセルであって、前記粒子は、前記有効成分を油中にて湿式粉碎することにより形成されたものであることを特徴とするシームレスカプセル。

【請求項3】 請求項1または2記載のシームレスカプセルであって、前記有効成分が、平均粒子径 $20\mu\text{m}$ 以下の粒子として前記外皮中に含まれていることを特徴とするシームレスカプセル。

【請求項4】 請求項3記載のシームレスカプセルであって、前記外皮中の粒子は、前記有効成分を水中にて湿式粉碎することにより形成されたものであることを特徴とするシームレスカプセル。

【請求項5】 同心多重ノズルから、複層の液滴を硬化液中に滴下することによりシームレスカプセルを製造する方法であって、

前記液滴の最内層液として、水および油に難溶な有効成分を油中に分散し、該分散液中の前記有効成分を湿式粉碎装置により平均粒子径 $20\mu\text{m}$ 以下に粉碎した懸濁液を供給し、

前記液滴の最外層液として、皮膜形成物質の水溶液を供給することを特徴とするシームレスカプセルの製造方法。

【請求項6】 請求項5記載のシームレスカプセルの製造方法であって、前記皮膜形成物質の水溶液は、前記有効成分を水中に分散し、該分散液中の前記有効成分を湿式粉碎装置により平均粒子径 $20\mu\text{m}$ 以下に粉碎した懸濁液を含有することを特徴とするシームレスカプセルの製造方法。

【請求項7】 請求項5または6記載のシームレスカプセルの製造方法であって、前記湿式粉碎装置が高圧ホモジナイザであることを特徴とするシームレスカプセルの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、シームレスカプセルに関し、特に、有効成分を大量に含有することができるシームレスカプセルに適用して有効な技術に関するものである。

【0002】

【従来の技術】一般に、粉末をカプセルに充填する場合、カプセルとしては、いわゆるハードカプセルが多く用いられている。しかしながら、このハードカプセルには、次のような問題点がある。すなわち、まず第1に、ハードカプセルは、容量、寸法等が規格化されており、最小の5号カプセルであっても、長さが1.2～1.4cm

であり、小さなカプセルを作ることができなかった。また第2に、製造の際に、充填、キャップ嵌合等の工程が必要であり、生産効率が悪いという問題があった。そして第3に、特に健康食品分野においては、ハードカプセル充填を許可されている成分が限定されており、製造できる製品の種類が限られてしまうという問題もあった。

【0003】一方、シームレスカプセルやソフトカプセルには上述のような問題はないが、これらの場合でも、粉末をそのまま充填することができないという問題がある。そこで、寸法制限や充填物の制限のないシームレスカプセル等に粉末物質を充填すべく種々の方法が試みられているが、粉末を溶媒に溶解させて溶液とするか、粉末を溶媒中に懸濁して分散液とし、それをカプセル内に封入するという方法が一般的である。

【0004】この場合、使用される溶媒としては、対象とされる粉末物質を高濃度に溶解することができると共に、溶解後には安定した溶液が得られ、かつ人体に無害なものが望まれる。しかしながら、使用したい粉末物質に関し、実際にはこのような都合の良い溶媒が存在しないことが多く、一般的には懸濁液として粉末物質をカプセル内に封入している。そして、この懸濁液をカプセル、特にシームレスカプセルに充填封入する技術として、特公平5-68446号公報や、特公昭53-39193号公報、特開昭59-190916号公報、特開昭54-92616号公報等のように、従来よりいくつかの例が知られている。

【0005】ここで、特公平5-68446号公報は、凍結乾燥したビフィズス菌粉末に保護材を添加し、融点 $30\sim 45^{\circ}\text{C}$ 、融点幅 3°C 以下の硬化油に懸濁した核液をソフトカプセルに充填する方法を開示している。この場合、融点範囲の狭い硬化油を使用することにより、懸濁液が直ちに固化し、皮膜液中の水分の移行が防止されビフィズス菌の保護が図られる。また、特公昭53-39193号公報では、 10°C 前後で固化する油に粉末を分散させたものを核部（最内層）に充填した単核二重カプセルを開示している。これにより、シームレス一重カプセルではカプセル化が望めなかった物質のカプセル化を可能にしている。

【0006】さらに、特開昭59-190916号公報は、親水性物質を包接化合物に包接させた包接物をオイル中に分散させた充填物を含有するシームレスカプセルを開示している。この場合、親水性の物質を包接化合物の有する空洞の内部に取り入れ、不溶性の複合体を形成し、この包接化合物をオイル中に分散させて親水性物質を含む安定な分散体を得てカプセル化を図っている。一方、特開昭54-92616号公報は、水に難溶の固形薬剤を常温にて液状の油類に分散させて粒径 $1\sim 3\text{mm}$ のシームレスミニカプセルに充填した吸収改善製剤を開示している。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】ここで、本発明者らは、懸濁液を内封したカプセルを製造する場合に、懸濁物の含有量を多くしようとすると、多重ノズルから液滴を滴下させる際に、カプセル外皮が破れ良好なカプセルが形成できないという事故が多発することを見出した。

【0008】そこで、かかる観点から前記の従来の方法を検討してみると、まず、特公平ラ-68446号公報においては、室温より高融点の硬化油を内封液として用いることから、カプセル化の時点において懸濁物が直ちに硬化し、外皮が懸濁物の影響を受けにくく、カプセルの破損は生じない。しかしながら、この方法においては、内封液が室温では固体であるため、その作成、貯溜、給送を全て加温下にて行わなければならない。そのため、有効成分の劣化を招きやすく、また加温手段が常に必要となる。さらに、分散用の溶媒が硬化油に限定され、硬化油の種類によっては有効成分の体内への吸収を阻害する場合があります、当該方法を適用することが不適当な場合もある。加えて、内容物が室温で固化しているため、カプセルが不透明となり、商品価値を損じるのみならず、偏肉、破損等の不良品の検出が困難である等の問題があり、この方法を用いることは一般的ではない。

【0009】次に、特公昭53-39193号公報においては、内封液（核部）は、中間層（内部層）と外層により二重に保護されていることから、外皮の破れは生じにくい。しかしながら、当該方法では、三重ノズルの使用が必須であるため、装置が複雑化し、運転制御も難しいという問題がある。また、三重カプセルとなるので、同一粒径のカプセルと比して、内封液の充填量が少なくなるという弊害を有する。

【0010】さらに、特開昭59-190916号公報においては、包接物をオイル中に分散する構成であるため、包接物の量を多くすれば、やはり外皮破損という問題が生じる。また、有効成分が親水性物質に限られ、しかもシクロデキストリンなどの包接材を有効成分と同等以上に添加する必要がある。従って、使用できる有効成分の種類が限定されるのみならず、その含有量も限定されるという問題がある。また、包接物を生成するために手間がかかり、生産効率も良くない。

【0011】一方、特開昭54-92616号公報においても、内封液として、水に難溶の有効成分を油に分子分散（溶解）および、または微粒状に分散させたものを用いるとしており、外皮破損についての状況は同様である。さらに、この場合には、実施例としては溶解したもののみが記載されており、微粒状に分散させたもののカプセル化の実際については記載されていない。

【0012】そこで、本発明の発明者らは、この特開昭54-92616号公報の技術に着目し、実施例には記載されていない、有効成分を微粒状に分散させた内封液のカプセル化を試み、その結果、有効成分含有率を大きくしようとすると、外皮が破れるという事故が多発する

ことに直面した。

【0013】本発明の目的は、水および油の何れにも難溶（不溶も含む）の有効成分を大量に含有するシームレスカプセルおよびその製造方法を提供することにある。

【0014】本発明の前記ならびにその他の目的と新規な特徴は、本明細書の記述および添付図面から明らかになるであろう。

【0015】

【課題を解決するための手段】本願において開示される発明のうち、代表的なものの概要を簡単に説明すれば、以下のとおりである。

【0016】本発明者らは、前記のような懸濁物の含有量増加に伴う外皮の破損の原因について研究した結果、油中に懸濁する有効成分の平均粒子径が破損発生に関係するという事実を見出した。そして、この平均粒子径が $20\mu\text{m}$ 以下であれば外皮の破損が生じることなく、より有効成分の含有量の多い製品を製造することができることがわかった。そして、有効成分を $20\mu\text{m}$ 以下の平均粒子径の懸濁物とすることにより、外皮中にも有効成分を含有させることができ、有効成分の含有量をさらに多くすることが可能であること、並びに、かかる懸濁物を製造するにはそれぞれの分散媒体中で有効成分を湿式粉碎することが好ましいことを発見し、本発明を完成した。

【0017】そこで、本発明のシームレスカプセルは、水および油に難溶な有効成分を平均粒子径 $20\mu\text{m}$ 以下の粒子として油中に懸濁させた液を親水性外皮により内封したことを特徴とする。この場合、前記粒子が、有効成分を油中にて湿式粉碎して形成したものであることが好ましい。

【0018】また、前記有効成分が、平均粒子径 $20\mu\text{m}$ 以下の粒子として前記外皮中に含まれるようにしても良く、この場合も、外皮中の粒子が、前記有効成分を水中にて湿式粉碎して形成したものであることが好ましい。

【0019】一方、本発明のシームレスカプセル製造方法は、同心多重ノズルから、複層の液滴を硬化液中に滴下することによりシームレスカプセルを製造する方法であって、前記液滴の最内層液として、水および油に難溶な有効成分を油中に分散し、この分散液中の有効成分を湿式粉碎装置により平均粒子径 $20\mu\text{m}$ 以下に粉碎した懸濁液を供給すると共に、前記液滴の最外層液として、皮膜形成物質の水溶液を供給することを特徴とする。

【0020】この場合、前記皮膜形成物質の水溶液が、前記有効成分を水中に分散させ、この分散液中の有効成分を湿式粉碎装置により平均粒子径 $20\mu\text{m}$ 以下に粉碎した懸濁液を含有するようにしても良い。また、前記湿式粉碎装置として、高圧ホモジナイザを用いることもできる。

【0021】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態を図面に基いて詳細に説明する。

【0022】図1は、本発明に係るシームレスカプセルを製造するための装置の構成を示す図であり、本発明のシームレスカプセル製造方法は、当該装置によって実施される。また、図2は、図1のシームレスカプセル製造装置のノズル部の構成を拡大して示したものである。

【0023】本発明のシームレスカプセルは、有効成分を平均粒子径 $20\mu\text{m}$ 以下の粒子として油中に懸濁させた内封液1を親水性の外皮28により内封した、従来に比して1粒中に含まれる有効成分量が多いシームレスカプセルである。また、当該シームレスカプセルでは、外皮28にも有効成分を含有させることができるので、1粒中の有効成分量をさらに多くすることも可能である。

【0024】まず、本発明のシームレスカプセルを製造するためのシームレスカプセル製造装置について説明する。当該シームレスカプセル製造装置は、図1、2に示したような、複層の液滴を硬化液10中に滴下させることによりシームレスカプセル50を製造するいわゆる液中ノズル式の装置であり、その液滴噴出部13は、図2に示すような二重オリフィス構造の同心状の多重ノズル（同心多重ノズル）7となっている。

【0025】図1のシームレスカプセル製造装置においては、シームレスカプセル50を形成するための内封液（最内層液）1は、湿式粉碎装置11により製造され内封液用タンク2の中に貯留される。また、内封液1を被覆する外皮層膜を形成する外皮形成用液（最外層液）3は、湿式粉碎装置12により製造され外皮形成用液用タンク4の中に貯留されている。そして、内封液1は、ポンプ5により内封液用タンク2から管路6を経て二重オリフィスを持つ多重ノズル7に圧送され、外皮形成用液3はポンプ8により外皮形成用液用タンク4から管路9を経て前記多重ノズル7に圧送される。

【0026】ここで、本実施の形態におけるシームレスカプセル製造装置にあっては、内封液1として、水および油の双方に難溶性（不溶を含む）の物質よりなる有効成分が平均粒子径 $20\mu\text{m}$ 以下の懸濁物として含まれる懸濁液が用いられる。この場合、有効成分が水溶性であると、その成分が外皮に移行する恐れがあり、有効成分自体は難溶性であることを要する。

【0027】なお、本願中において「難溶」とは、油中に全量が溶解せず懸濁物となる程度であることを意味し、例えば、溶解度が $10\text{g}/100\text{ml}$ 未満、すなわち、日本薬局方で「やや溶けにくい」と表示される程度以下のものを指す。また、有効成分とは、製造しようとするカプセルの使用目的や作用、効能等を発揮せしめる成分を意味し、前述のように、水および油に難溶性の固体物質であれば良く、医薬、医薬部外品、化粧品、食品、農薬等に利用できる広範囲の物質が対象となる。

【0028】一方、内封液1として用いられる油として

は、植物油、動物油などの脂肪酸のグリセリンエステルを主成分とする油脂類その他の脂肪酸エステルや、炭化水素、脂肪族アルコール、脂肪酸など、水にはほぼ不溶で且つ常温で液体のものが挙げられる。なお、内封液1に対する有効成分の含有量は、その目的や懸濁液の粘度等の物性によって個々に異なるが、通常は $1\sim 60$ 重量％の範囲とされる。

【0029】さらに、本発明において、有効成分の平均粒子径を $20\mu\text{m}$ 以下としたのは、平均粒子径がそれよりも大きい場合、前述したような破損事故が発生するのみならず、内封液1を供給するギアポンプ5の作動不良の原因となり、甚だしい場合にはポンプを停止させてしまうことがあるからである。また、平均粒子径が大きいと、製品カプセル当たりの有効成分の含有量のバラツキや、カプセル内における懸濁物の沈降による外観不良の問題が生じるという問題もあるためである。

【0030】このような懸濁液状の内封液1は、本実施の形態においては、有効成分の粉末を油中において攪拌分散した上で、湿式粉碎装置11にて懸濁化処理を行うことにより作られる。この場合、有効成分を平均粒子径が $20\mu\text{m}$ 以下に予め形成し、当初からこれを油中に攪拌分散させて懸濁液を製するようにしても良いが、凝集粒子を完全にほぐすことは困難であり、湿式粉碎装置11により、有効成分を懸濁媒液中で粉碎して懸濁液を得る方が確実である。

【0031】この湿式粉碎装置11としては、高圧ホモジナイザ、コロイドミル、遊星型ボールミル、振動ボールミル、超音波ホモジナイザ等、処理により有効成分の平均粒子径が $20\mu\text{m}$ 以下となるものであればどのようなものでも良い。但し、粉碎性能や、装置の摩耗による不純物の混入等がないという点から、高圧ホモジナイザが好適である。なお、高圧ホモジナイザとは、対向する細い流路から、数百ないし数千気圧の圧力を加えた液を噴出させて互いに衝突させ、衝撃、剪断、キャビテーション等の相乗作用により粒子を粉碎、分散、懸濁（乳化）させる装置であり、ナノマイザー、マイクロフルイダイザー等の商品名にて市販されているものである。

【0032】次に、外皮28を形成するための外皮形成用液3は、シームレスカプセルに通常に用いられる、ゼラチンや寒天、アルギン酸塩、ペクチン等の親水性高分子物質を主とし、これに適宜可塑剤や着色剤等を加えたものが用いられ、シームレスカプセル製造時には水溶液として供される。なお、外皮28が、硬化液10に溶解せず、硬化液10中にて凝固するものであることは言うまでもない。

【0033】ここで、従来、有効成分量を増やすために外皮中に有効成分を含有せしめると、前述同様カプセル化の際に外皮破損が生じ、また、分散が不均一になるという問題があったが、本発明者らの実験によれば、有効成分を平均粒子径が $20\mu\text{m}$ 以下の粒子として含有させ

ればかかる破損事故は生じないことや均一性も良好になることが判明した。そこで、本実施の形態においては、この外皮形成用液3にも内封液1と同様に、有効成分を平均粒子径が $20\mu\text{m}$ 以下の粒子として含有させ、シームレスカプセル1粒中に可及的に大量の有効成分を含有させるようにしている。すなわち、外皮形成用液3は、有効成分を前述同様の湿式粉碎装置12により水に分散させて湿式粉碎し、これに外皮形成用の成分を加えて調整することによって作られる。なお、外皮形成用液3の製造に当たり、外皮形成用成分の水溶液中に有効成分を分散してから湿式粉碎することも可能である。また、平均粒子径を $20\mu\text{m}$ 以下としたのは、前述同様、外皮の安定形成や、ギアポンプの正常作動の確保のためである。

【0034】ところで、本実施の形態におけるシームレスカプセル製造装置は、前述のように、図2に示すような液中ノズル式であり、二重オリフィス構造の多重ノズル7が、主流路管26の入口部に挿入されている。この主流路管26には、整流板27を介して硬化液10が供給されており、従って、多重ノズル7の先端部は常に硬化液10中に浸漬していることになる。そして、この硬化液10中に、内封液1および外皮形成用液3が二重オリフィスから噴出され、後者が前者の全周囲を被覆する形で複層の液滴が硬化液10中に滴下されるようになっている。すなわち、本実施の形態においては、多重ノズル7の中央ノズル14から内封液1が、また、外側ノズル15から外皮形成用液3がそれぞれ硬化液10中に噴出される。なお、多重ノズル7をさらに三重ノズル以上の多重ノズルとすることも可能であり、この場合、さらに中間層が形成されたシームレスカプセルが形成されることになる。

【0035】また、本実施の形態では、多重ノズル7は、加振装置25で加振される。従って、多重ノズル7から噴出された内封液1と外皮形成液3は、加振装置25により多重ノズル7に与えられる振動により主流路管26内の硬化液10の中において多層液滴に形成される。そして、主流路管26中を流れるにつれて硬化液10の働きにより硬化し、シームレスカプセルSCとして形成される。これにより、有効成分を平均粒子径 $20\mu\text{m}$ 以下の粒子として油中に懸濁させた内封液1を親水性の外皮28により内封し、かつ外皮28にも有効成分を含有させたシームレスカプセルSCが形成される。

【0036】このように形成されたシームレスカプセルSCは、主流路管26の出口端から分離タンク16の傾斜多孔体17の上に硬化液10と共に流下する。そして、傾斜多孔体17で硬化液10から分離されると共に、傾斜多孔体17の斜面を転がって製品回収容器18の中に回収される。その後、出来上がったカプセルを乾燥させることにより製品が完成する。この場合、出来上がったシームレスカプセルSCの上に、腸溶性皮膜や、徐

放性皮膜あるいは糖衣等のコーティングを施したり、シームレスカプセルSCを核として他の有効成分をコーティングすることもできる。

【0037】なお、本実施の形態においては、分離タンク16内の硬化液10はポンプ19により管路20を経て冷却タンク21に圧送される。冷却タンク21内での硬化液10は、冷却器22により所定温度に冷却された後、ポンプ23により管路24を経て主流路管26の中に戻される。

【0038】このように、本発明のシームレスカプセルSCによれば、内封液1中の有効成分量を多くしてもカプセル製造時に外皮28が破損することなく、1粒中に含まれる有効成分量を従来に比して多くすることができるのみならず、外皮28にも有効成分を含有させることができるので、1粒中の有効成分量をさらに多くすることができる。

【0039】

【実施例】次に、前記した方法によりシームレスカプセルを製造した実験結果について説明する。

【0040】（実施例1） β -カロチン結晶75gをMCT（中鎖脂肪酸トリグリセライド）425gに加え、高速攪拌型の乳化・分散機「TKホモミキサー」（特殊機化工業株式会社製）を用いて、10,000RPMにて5分間処理して予備分散を行った（以下、この処理後の液を「分散液」と称する）。

【0041】この分散液を、高圧ホモジナイザー「ナノマイザーLA33」（ナノマイザー株式会社製）を用いて100MPa（約1,000気圧）の圧力にて3回処理して懸濁液を得た。この場合、 β -カロチンの平均粒子径は分散液で $23.1\mu\text{m}$ 、懸濁液で $8.3\mu\text{m}$ であった。

【0042】次に、シームレスカプセル製造装置「スフェレックス」（フロイント産業株式会社製）を用い、内封液として35℃の懸濁液を、外皮形成用液として70℃のゼラチン18重量%およびソルビトール2重量%の水溶液を用い、20個/秒の速度にて9℃に冷却したMCT硬化液中に滴下を行い4.0mm径、皮膜率20%のシームレスカプセルを製造した。この場合、カプセル化は順調に行われ、120mg/gの β -カロチンを有する良好なシームレスカプセルを得ることができた。

【0043】（比較例1）実施例1と同じ分散液を用いて、実施例1と同条件にて「スフェレックス」によりシームレスカプセルを製造した。この場合、滴下中にカプセル外皮の破損が大量に発生した。そして、このような破損を防止するためには、 β -カロチンの分散濃度を8重量%以下、すなわち、シームレスカプセル中の β -カロチンが64mg/g以下にする必要があった。

【0044】（実施例2）日本薬局方ニフェジピン結晶200gをMCT300gに加えた液を用い、実施例1と同様に処理し油系の懸濁液を製造した。但し、「ナノ

マイザーLA33」処理時の圧力は150MPaとした。この場合、ニフェジピンの平均粒子径は、分散液で34.8 μ m、懸濁液で10.2 μ mであった。

【0045】一方、これとは別に、日本薬局方ニフェジピン結晶75gを水425gに加えた液を「TKホモミクサー」を用いて、8,000RPM、60分間処理して予備分散した。この分散液を「ナノマイザーLA33」を用いて100MPaの圧力にて3回処理を行い懸濁液を得た。この懸濁液中のニフェジピンの平均粒子径は4.2 μ mであった。この懸濁液にゼラチンおよびソルビトールを加えて加熱溶解し、ニフェジピン10.4重量%、ゼラチン18.0重量%、ソルビトール2.0重量%の水溶液とした。

【0046】そして、実施例1と同じ装置を用い、内封液として室温の前記油系の懸濁液を、外皮形成用液として56℃の前記水溶液を用い、120個/秒の速度にて、10℃に冷却したMCT硬化液中に滴下し、1.5mm径、皮膜率50%のシームレスカプセルを製造した。この場合、カプセル化は順調に行われ、371mg/gのニフェジピンを有する良好なシームレスカプセルを得られた。

【0047】(比較例2)実施例2において「ナノマイザーLA33」で処理する前の油系の分散液を内封液とし、ニフェジピンを分散しない他は、実施例2で用いた外皮形成用液と同一の組成の液を外皮形成用液として、実施例2と同一の条件にてシームレスカプセルを製造した。

【0048】この場合、滴下中にカプセルが破損してしまい、良好なカプセルは全く得られなかった。そして、このような破損を防止するためには、内封液のニフェジピン濃度を20重量%以下にする必要があった。

【0049】なお、従来のニフェジピンを溶液として内封する方法では、ニフェジピンをホリエチレングリコール400に溶解するのが常套手段であるが、この場合、ニフェジピン濃度は8重量%が溶解度の点から限度であった。

【0050】以上、本発明者によってなされた発明を実施の形態に基づき具体的に説明したが、本発明は前記実施の形態に限定されるものではなく、その要旨を逸脱しない範囲で種々変更可能であることはいうまでもない。

【0051】たとえば、有効成分の種類やその含有量は前記の実施例のものには限らない。また、その懸濁化の方法も前記の方法には限らず、他の装置を用いた種々の方法をも適用し得る。さらに、本発明のシームレスカプセルに、有効成分の他、安定剤や可塑剤、着味料、着色料、着香料、顔料、保存料等を適宜添加することも可能である。

【0052】一方、前記の実施例2では、外皮形成用液3に有効成分を含有させて有効成分を含んだ外皮28を形成するようにしているが、特に有効成分を含まない通

常の外皮を用いて本発明の内封液1を内封することも勿論可能である。

【0053】以上の説明では主として本発明者によってなされた発明をその利用分野であるシームレスカプセルおよびその製造方法に適用した場合について説明したが、これに限定されるものではない。また、本発明のシームレスカプセルも、医薬や医薬用中間製品、医薬部外品、衛生用品のみならず、化粧品や化粧品用中間製品、医療用食品、健康食品、食品、食品用中間製品、農薬、飼料添加物等、種々の用途に使用することができる。

【0054】

【発明の効果】本願において開示される発明のうち、代表的なものによって得られる効果を簡単に説明すれば、以下のとおりである。

【0055】(1)内封液の有効成分の平均粒子径を20 μ m以下とすることにより、内封液の有効成分の含有量を多くしても、カプセル製造時に外皮が破損しないという効果がある。従って、カプセル1粒中に含まれる有効成分量を従来に比して多くすることが可能となる。

【0056】(2)有効成分の平均粒子径を20 μ m以下とすることにより、有効成分を外皮形成用液中に含有させても、カプセル製造時に外皮が破損したり分散が不均一になることがなく、外皮にも有効成分を含むカプセルを形成することが可能となる。従って、1粒中に含まれる有効成分量を従来に比してさらに多くすることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のシームレスカプセル製造方法を実施する際に用いられるシームレスカプセル製造装置の構成を示す図である。

【図2】図1のシームレスカプセル製造装置のノズル部の構成の概略を示す断面拡大図である。

【符号の説明】

- 1 内封液(最内層液)
- 2 内封液用タンク
- 3 外皮形成用液(最外層液)
- 4 外皮形成用液用タンク
- 5 ポンプ
- 6 管路
- 7 多重ノズル(同心多重ノズル)
- 8 ポンプ
- 9 管路
- 10 硬化液
- 11 湿式粉碎装置
- 12 湿式粉碎装置
- 13 液滴噴出部
- 14 中央ノズル
- 15 外側ノズル
- 16 分離タンク
- 17 傾斜多孔体

- | | |
|----|------------|
| 24 | 管路 |
| 25 | 加振装置 |
| 26 | 主流路管 |
| 27 | 整流板 |
| 28 | 外皮 |
| SC | シームレスカップセル |

図 1

